

УДК 616.248-092-07-085-084

# АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ: БРОНХІАЛЬНА АСТМА (Частина 1)

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Д. М. Бойко, В. К. Гаврисюк, О. О. Крахмалова, Л. Ф. Матюха,  
Ю. М. Мостовий, Т. О. Перцева, М. О. Полянська, О. М. Рекалова, М. М. Островський,  
С. В. Зайков, Л. І. Конопкіна, Т. В. Константинович

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
Асоціація пульмонологів України

**Резюме.** Клінічна настанова є результатом узгодженого рішення експертів, прийнятого на підставі ретельного аналізу даних літератури, а також рекомендацій зарубіжного керівництва GINA: *Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019*.

У документі представлено оновлене визначення бронхіальної астми (БА), дані нові підходи до класифікації та діагностики захворювання, запропоновані сучасні схеми лікування, які засновані на результатах багатоцентрових міжнародних клінічних досліджень, що обґрунтовує високу доказовість такої терапевтичної тактики. Викладено нові принципи розподілу хворих на фенотипи, які слід враховувати при виборі схем лікування, представлені алгоритми початкової і підтримуючої терапії, нові підходи до лікування загострень захворювання.

У першій частині публікації керівництва представлено оновлене визначення та патогенетичні механізми БА, викладені нові підходи до класифікації та діагностики захворювання, дані принципи комплексної оцінки контролю БА з урахуванням контролю за симптомами астми, інтерпретації змін показників функції зовнішнього дихання і ризику загострень.

Настанова адресована лікарям всіх ланок надання медичної допомоги — сімейним лікарям, терапевтам, пульмонологам, алергологам, кардіологам, реабілітологам.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, патогенез, класифікація, діагностика, терапія.

Ю. І. Фещенко,  
академік НАМН України, професор,  
директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії  
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10  
e-mail: [admin@ifp.kiev.ua](mailto:admin@ifp.kiev.ua)  
Астма та Алергія, 2020, № 2, С. 5–26.

## ADAPTED EVIDENCE-BASED CLINICAL GUIDELINES: BRONCHIAL ASTHMA (Part 1)

Yu. I. Feshchenko, L. O. Iashyna, D. M. Boiko, V. K. Gavrysiuk, O. O. Krakhmalova,  
L. F. Matiukha, Yu. M. Mostovoy, T. O. Pertseva, M. O. Polianska, O. M. Rekalova,  
M. M. Ostrovsky, S. V. Zaikov, L. I. Konopkina, T. V. Konstantinovich

**Abstract.** Clinical guideline is the result of an agreed decision of experts, adopted on the basis of a thorough analysis of literature data, as well as recommendations of foreign guideline GINA: *Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019*.

The document provides an updated definition of bronchial asthma (BA), gives new approaches to the classification and diagnosis of the disease, proposes modern treatment regimens based on the results of multicenter international clinical trials, which justifies the high evidence for such therapeutic tactics. New principles for the distribution of patients to phenotypes, which should be taken into account when choosing treatment regimens, are presented, algorithms for initial and maintenance therapy, and new approaches to the treatment of exacerbations of the disease are presented.

© Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Бойко Д. М., Гаврисюк В. К., Крахмалова О. О., Матюха Л. Ф.,  
Мостовий Ю. М., Перцева Т. О., Полянська М. О., Рекалова О. М., Островський М. М.,  
Зайков С. В., Конопкіна Л. І., Константинович Т. В., 2020

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31655/2307-3373-2020-2-5-26

The first part of the publication presents an updated definition and pathogenetic mechanisms of BA, outlines new approaches to the classification and diagnosis of the disease, gives principles for a comprehensive assessment of asthma control, taking into account the control of BA symptoms, the interpretation of changes in pulmonary function tests and the risk of exacerbations.

The guideline is addressed to doctors at all levels of medical care — family doctors, general practitioners, pulmonologists, allergists, cardiologists, rehabilitologists

**Key words:** bronchial asthma, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy.

*Yu. I. Feschenko,*  
*Academician of NAMS of Ukraine, professor*  
*Director of SO "National Institute of phthisiology and pulmonology*  
*named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine"*  
*М. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038*  
*e-mail: admin@ifp.kiev.ua*  
**Asthma and Allergy, 2020, 2, P. 5–26.**

## АДАПТИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО, ОСНОВАННОЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (Часть 1)

**Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Д. Н. Бойко, В. К. Гаврисюк, Е. О. Крахмалова,  
Л. Ф. Матюха, Ю. М. Мостовой, Т. А. Перцева, М. А. Полянская, Е. М. Рекалова,  
Н. Н. Островский, С. В. Зайков, Л. И. Конопкина, Т. В. Константинович**

**Резюме.** Клиническое руководство является результатом согласованного решения экспертов, принятого на основании тщательного анализа данных литературы, а также рекомендаций зарубежного руководства *GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019*.

В документе представлено обновленное определение бронхиальной астмы (БА), даны новые подходы к классификации и диагностике заболевания, предложены современные схемы лечения, основанные на результатах многоцентровых международных клинических исследований, что обосновывает высокую доказательность такой терапевтической тактики. Изложены новые принципы распределения больных на фенотипы, которые следует учитывать при выборе схем лечения, представлены алгоритмы начальной и поддерживающей терапии, новые подходы к лечению обострений заболевания.

В первой части публикации руководства представлено обновленное определение и патогенетические механизмы БА, изложены новые подходы к классификации и диагностике заболевания, даны принципы комплексной оценки контроля БА с учетом контроля симптомов БА, интерпретации изменений показателей функции внешнего дыхания и риска обострений.

Руководство адресовано врачам всех звеньев оказания медицинской помощи — семейным врачам, терапевтам, пульмонологам, аллергологам, кардиологам, реабилитологам.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, патогенез, классификация, диагностика, терапия.

*Ю. И. Фещенко*  
*академик НАМН Украины, профессор,*  
*директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии*  
*и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*  
*ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038*  
*e-mail: admin@ifp.kiev.ua*  
**«Астма и аллергия», 2020, № 2, С. 5–26.**

**Рекомендовано до прийняття:** Національна академія медичних наук України, рішення Вченої ради ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», протокол № 1 від 21.01.2020 р.

**Настанова відповідає документам:** «Бронхіальна астма Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» взято GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. Електронний режим доступу <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. GINA online appendix, updated 2018. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINAL-GINA-2018-Appendix\\_v1.3.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINAL-GINA-2018-Appendix_v1.3.pdf).

**Перелік умовних скорочень**

ACT	Тест контролю над астмою	БФН	Бронхоспазм фізичного навантаження
ACQ	Опитувальник контролю над астмою	ВІЛ/СНІД	Вірус імунодефіциту людини/синдром набутого імунодефіциту
ATS	Американське торакальне товариство	ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
AQLQ	Опитувальник з якості життя при бронхіальній астмі	ГЕРХ	Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба
CO <sub>2</sub>	Вуглекислий газ	ГФА	Гідрофторалкановий пропелент
CCl <sub>4</sub>	Еотаксин	ДАІ	Дозований аерозольний інгалятор
ERS	Європейське респіраторне товариство	ТДБА	Довготривалої дії бета-2-агоністи
FeNO	Оксид азоту видихуваного повітря	ЕКГ	Електрокардіографія
GINA	Глобальна Ініціатива щодо ведення бронхіальної астми	ІКС	Інгаляційні кортикостероїди
GOLD	Глобальна Ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень	ІМТ	Індекс маси тіла
GM-CSF	Гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор	КДБА	Короткої дії бета-2-агоністи
Ig	Імуноглобулін	КДБЛ	Короткої дії бронхолітики
IL	Інтерлейкін	КТ	Комп'ютерна томографія
PaCO <sub>2</sub>	Парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові	МЛ	Модифікатори лейкотрієнових рецепторів
ppb	Часток на мільярд	НІВ	Неінвазивна вентиляція
SaO <sub>2</sub>	Насичення артеріальної крові киснем.	НПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	ОФВ <sub>1</sub>	Об'єм форсованого видиху за 1 секунду
Th	Т-хелпери	ОКС	Оральні глюкокортикостероїди
TNF	Фактор некрозу пухлини	ПШВ	Пікова об'ємна швидкість видиху
YKL-40	Хрящовий глікопротеїн	ПШІТ	Підшкірна імунотерапія
АХП	Астма-ХОЗЛ перехрест	РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
АХПС	Астма-ХОЗЛ перехресний синдром	СЛІТ	Сублінгвальна імунотерапія
АБЛА	Алергічний бронхолегеневий аспергілез	СКС	Системні кортикостероїди
АІРЗ	Аспірин-індуковане захворювання легень	СПІ	Сухопорошковий інгалятор
АПФ	Ангіотензінперетворюючий фермент	ТДБА	Тривалої дії бета-2-агоністи
АТ	Артеріальний тиск	ФЖЄЛ	Форсована життєва ємність легень
ГКС	Глюкокортикостероїди	ФЗД	Функція зовнішнього дихання
БА	Бронхіальна астма	ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
БГР	Бронхіальна гіперреактивність	ХФВ	Хлорфторвуглеродний пропелент
		ЦОГ	Циклооксигеназа
		ЧСС	Частота серцевих скорочень
		ШВЛ	Штучна вентиляція легень
		ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

**ПЕРЕДМОВА**

Астма продовжує залишатися однією із головних проблем охорони здоров'я в світі. За даними офіційної статистики, розповсюдженість астми в світі складає від 1 до 16 %. Велике епідеміологічне дослідження — Світове опитування відносно здоров'я, яке проводилось за дорученням ВООЗ в 70 із 192 країн світу показало, що поширеність діагностованої астми у дорослих становить 4,3 % із коливанням від 0,2 % в Китаї до 21 % в Австралії. Розповсюдженість астми, діагностованої за наявності свистячого дихання (маркеру астми), була майже вдвічі вищою.

Статистичні дані, які ми маємо в своєму розпорядженні стосовно України, не узгоджуються із світовими показниками і є значно заниженими — пів відсотка.

За результатами міжнародного епідеміологічно-

го дослідження CORE, розповсюдженість «діагностованої лікарем астми» (зі слів респондентів) в нашій країні була майже в 6 разів менша (1,25 %), ніж було виявлено при скринінговому опитуванні що до симптомів (зокрема, свистячого дихання, маркеру астми) (7,4 %).

Проте, з іншого боку, визначення астми лише за наявністю респіраторних симптомів може завищувати глобальну поширеність астми, це особливо стосується бідних ресурсами країн з неадекватним доступом до медичних закладів, можливостей функціональної діагностики та лікування.

В останніх керівництвах наголошується на те, що гіподіагностика астми є значною проблемою, але не меншею являється і її гіпердіагностика. У від 12-ти до 50 % хворих з «тяжкою БА» діагноз астми не підтверджується в подальшому.

Нещодавнє дослідження, проведене в Нідерландах, довело, що відсутність точності в діагностиці астми в 54 % випадків призводить до її гіпо-, а в 34 % — до гіпердіагностики. Гіподіагностика призводить до збільшення захворюваності та смертності, гіпер — до призначення непотрібного лікування, розвитку його небажаних проявів, збільшенню кошторису лікування.

На рівні первинної медичної допомоги лікарі не завжди коректно виставляють діагноз астми, часто ґрунтуючись лише на респіраторних симптомах та даних фізикального обстеження. Якщо є можливість — і на однократному результаті спірометрії.

Відсутність типових функціональних діагностичних критеріїв часто призводить до помилкового діагнозу та проведення хибної терапії.

Саме тому у випадках, що викликають утруднення, лікарі первинної ланки мають більш активно залучати можливості вторинного та третинного рівня надання медичної допомоги.

Смертність від БА в Україні зменшується, що відповідає і світовим тенденціям (мабуть, це пов'язано з поліпшенням організації і якості лікування в важких екстремальних ситуаціях.). Однак при високих цифрах поширеності і захворюваності на тлі відсутності даних про частку в загальній структурі астми її важких форм справжня причина смертності в зв'язку з БА може бути замаскована ускладненнями астми з боку ендокринної, серцево-судинної систем, розладів дихання уві сні та інших, а також від супутніх захворювань, які загострились при важкій БА.

За даними епідеміологічних досліджень в середньому половина пацієнтів з БА не можуть досягти або довгостроково підтримувати контроль БА. Якщо при цьому врахувати високу поширеність даного захворювання і пов'язані з ним витрати, не викликає подиву той факт, що пошуку нових ефективних методів лікування БА приділяються значні зусилля і кошти.

У дітей до 18 років і у молоді астма може протікати як єдине захворювання. У дорослих і літніх найбільш частими супутніми захворюваннями при астмі є артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, діабет, депресія і артрит.

Таким чином, астму потрібно оцінювати як компонент складної поліморбідності і застосовувати системний підхід до пацієнтів, щоб виключити фрагментацію медичної допомоги.

Все частіше в останні роки говорять, що астма — не єдиний діагноз, а клінічний синдром, гетерогенний за своїми проявами, патофізіологічними механізмами, особливостями запалення.

Гетерогенна природа БА сьогодні підкреслюється в керівництві GINA в новому визначенні захворювання, а в клінічну практику все більш активно впроваджується поняття фенотипу БА, який слід враховувати при виборі схеми лікування.

Перспективним і об'єктивним методом ідентифікації фенотипів БА є кластерний аналіз. Це статистичний метод, який передбачає розподіл великої

сукупності об'єктів на більш-менш однорідні групи, так звані кластери. Для того щоб віднести пацієнта до якого-небудь кластеру і вибрати відповідну схему терапії і адекватні дози препаратів, необхідно оцінити не тільки клінічні, але й біологічні параметри.

З цією метою мають ширше використовуватися так звані біомаркери БА. Серед біомаркерів, що застосовуються вже досить давно, слід зазначити вміст оксиду азоту у видихуваному повітрі, визначення клітин запалення (еозинофілів, нейтрофілів) в індукованому мокротинні, рівень еозинофілів і IgE в сироватці крові.

Радикальні зміни відбулися в наших поглядах що до ведення саме легкої астми.

Легка, особливо інтерміттуюча БА часто недооцінюється як пацієнтами, так і лікарями. Рідкі, не тяжкі симптоми не погіршують значною мірою стан пацієнта, не обмежують його життєдіяльність.

Але саме при легкій астмі, яка лікувалась здебільшого бронхолітиками швидкої дії без уваги до призначення протизапальної терапії, виникають дуже тяжкі наслідки: більше, ніж у третини — тяжкі загострення, для 16 відсотків — біля фатальні, у 15–20 % — закінчуються смертю.

Другий важливий акцент що до диференційованого визначення та підходів до лікування астми 4–5 ступеню.

Складна до терапії бронхіальна астма — залишається неконтрольованою незважаючи на призначення терапії відповідно 4–5 сходинок лікування. В багатьох випадках астма виглядає як складна для терапії внаслідок впливу супутніх захворювань, модифікуючих факторів, які піддаються уточненню та корекції.

Дійсно тяжка астма — залишається неконтрольованою незважаючи на проведення максимально оптимізованої терапії як самої астми, так і виявлених супутніх захворювань.

Для діагностики та призначення лікування таких пацієнтів рекомендується залучення спеціалізованих високотехнологічних закладів охорони здоров'я третинного рівня, міждисциплінарної команди спеціалістів, що підвищує виявлення супутніх захворювань, їх лікування, визначення доцільності щодо проведення біологічної терапії, та поліпшує прогноз.

Що ж нового запропоновано в поточному перегляді GINA відносно лікування? Основні моменти:

- Застосування КДБА в монотерапії НЕ РЕКОМЕНДУЄТЬСЯ!!!
- Фіксована комбінація ІКС в низьких добових дозах з формотеролом, що застосовується при потребі, має перевагу вже починаючи із першої сходинок ескалатору лікування астми. Запропоноване симптоматичне (при легкій астмі), або базисне застосування ІКС-вміщуючих препаратів переважно в низьких дозах.
- Астма — гетерогенне захворювання, із різними, а не тільки еозинофільним, механізмами запалення. І це необхідно приймати до уваги при



корекції лікування. Тому при відсутності контролю при прийомі ІКС перед підвищенням дози пропонуються подвійні або потрійні комбінації препаратів для базисної терапії (з додаванням тривалої дії бета2-агоністів, модифікаторів лейкотриєнів, тіотропію).

- На п'ятій сходинці: перевага високим дозам ІКС в комбінації з тривалою дією бета-2-агоністами відтепер надається тільки тут. У пацієнтів з неконтрольованими симптомами і стійким обмеження прохідності дихальних шляхів, незважаючи на помірні або високі дози ІКС в комбінації з тривалою дією бета2-агоністами, перевагу має додаткова терапія антихолінергічним препаратом тривалої дії тіотропієм. Ця опція в показаних випадках має перевагу і пріоритет перед біологічною терапією.
- Базисна терапія оральними кортикостероїдами виключена із опцій, що мають перевагу.
- У пацієнтів з тяжкою астмою, яка не контролюється терапією сходинки 4–5, може бути корисним фенотипування за такими категоріями, як важка алергічна, аспірин-індукована, або еозинофільна астма. Додаткова терапія, заснована на результатах фенотипування та характером запалення:
- У пацієнтів з тяжкою алергічною астмою з підвищеним рівнем IgE може спостерігатися позитивний ефект від додавання омалізумаба (анти-IgE терапії);
- Пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою може принести покращення додавання анти-інтерлейкіну-5 терапії;
- Додавання азітроміцину — при наявності симптомів на тлі помірних-високих доз ІКС в комбінації з тривалою дією бета-2-агоністами;
- Оновлені рекомендації щодо початкового лікування астми, стратегії зменшення терапевтичного навантаження (крок вниз), та для попередження бронхоспазму при фізичному навантаженні (ІКС/Формотерол).

В 2013 році була розроблена «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Бронхіальна астма», яка була рекомендована до застосування наказом МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 року. В 2016 році був запропонований перегляд Наказу, прийнятий рішенням та рекомендований Президією Національної академії медичних наук України, протокол № 12/6 від 10.11.2016 р., як методичні рекомендації для планування, розробки, організації засобів для покращення медичної допомоги хворим на БА.

2018-2019 роки були урожайними на презентацію нових матеріалів останніх досліджень, їх висновків та узагальнень, які спонукають нас до зміни поглядів на ведення хворих на БА.

Вони викладені в основному звіті GINA перегляду 2019 року, додатку до основного звіту, матеріалах щодо діагностики та ведення складної для лікування та тяжкої БА, панелі для впровадження рекомендацій в практику та багатьох наукових статтях.

Організація, відповідальна за цю настанову — Національна академія медичних наук України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами.

Ця настанова застосовна як методичні рекомендації для планування, розробки, організації засобів для покращення медичної допомоги хворим на БА.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних рекомендацій в США, Великій Британії та деяких інших країнах Європи, з якими гармонізовано розроблену настанову. Вона базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями.

### ОБГРУНТУВАННЯ

Бронхіальна астма (БА) — одна із найбільш важливих медико-соціальних проблем. Захворювання уражує усі вікові категорії населення та при неефективному контролі призводить до значного порушення якості життя, а у частини випадків — до смерті хворих.

Стандартний підхід до діагностики та призначення терапії не завжди є ефективним у всіх хворих. Все частіше в останні роки говорять, бронхообструктивні захворювання, в тому числі астма — не єдиний діагноз, а клінічний синдром, гетерогенний за своїми проявами, патофізіологічними механізмами, особливостями запалення.

Гетерогенна природа БА сьогодні підкреслюється в багатьох наукових публікаціях; її різноманітність відображується в керівництві GINA в новому визначенні захворювання, а в клінічну практику все більш активно впроваджується поняття фенотипу БА, який слід враховувати при виборі схеми лікування.

Весь арсенал діагностичних досліджень і фенотипування проводиться для досягнення однієї мети — успішного лікування патології, нормальної якості життя.

Астму також потрібно оцінювати не окремо от супутніх захворювань, а як компонент складної поліморбідності і застосовувати системний підхід до пацієнтів, щоб виключити фрагментацію медичної допомоги.

Лікування хворих на астму має бути амбулаторним, на рівні первинної ланки. У важких терапевтичних випадках сімейні лікарі, дільничні терапевти повинні направляти пацієнтів у високоспеціалізовані заклади, де за допомогою сучасних діагностичних і терапевтичних можливостей таким пацієнтам можна допомогти.

З активною розробкою і впровадженням в клінічну практику нових лікарських фармакологіч-

них засобів і їх комбінацій гостро піднімається питання про раціональність їх використання з урахуванням порівняльної оцінки ефективності, безпеки і вартості в алгоритмі ведення цього захворювання.

Кожне клінічне рішення повинно базуватися на строго доведених наукових фактах. Наведені в даному документі терапевтичні рекомендації супроводжуються відповідними засадам доказової медицини помітками — рівень доказовості А, В, С, D (див. табл. А).

**Таблиця А. Опис рівнів доказовості**

Градація	Джерело доказовості	Сила настанов
А	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), Велика база даних.	Доказовість із кінцевих точок належного дизайну РКД, які продемонстрували закономірність знахідок в популяції, для якої розробляються рекомендації. Категорія А вимагає достатню кількість досліджень, в якій приймає участь достатня кількість учасників.
В	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), Обмежена база даних	Доказовість із кінцевих точок посередницьких досліджень, які вміщують лише обмежену кількість учасників, post hoc за отриманими результатами та аналіз підгруп РКД, або мета-аналіз РКД. В цілому, категорія В застосовується, коли існує невелика кількість рандомізованих досліджень, вони невеликі за розміром, проводились на популяції, що відрізняється від цільової популяції, для якої розробляються рекомендації, або ці результати дещо суперечливі.
С	Нерандомізовані дослідження. Спостережливі дослідження.	Достовірність походить із неконтрольованих або нерандомізованих досліджень або із спостережливих досліджень.
Д	Панель консенсусних рішень	Ця категорія застосовується лише у випадках, коли цінність положень окремих керівництв не з'ясована та докази клінічної літератури недостатні для того, щоб віднести результати до будь-якої категорії. Ця панель заснована на клінічній практиці або знаннях, які не відповідають вищезазначеним критеріям.

## 1. ВИЗНАЧЕННЯ, ОПИСАННЯ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

### 1.1. Визначення:

Астма є гетерогенним захворюванням, зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Визначається рецидивуючими респіраторними симптомами, такими як свистяче дихання, задишка, скутість у грудній клітці та кашель, які змінюються з часом і за інтенсивністю, разом з варіабельним обмеженням потоку на видосі.

У МКХ-10 бронхіальна астма знаходиться у рубриці J45:

#### Астма (J45)

##### J45.0 Астма з перевагою алергічного компонента

Алергічний: бронхіт, риніт з астмою, atopічна астма, екзогенна алергічна астма, сінна лихоманка з астмою

##### J45.1 Неалергічна астма

Ідіосинкратична астма, ендогенна неалергічна астма

##### J45.8 Змішана астма

Сполучення станів, указаних в рубриках J45.0 и J45.1

### J45.9 Астма неуточнена

Астматичний бронхіт, БДУ, астма з пізнім початком

### 1.2. Детальний опис бронхіальної астми

Астма є розповсюдженим запальним хронічним захворюванням дихальних шляхів, що вражає 1–18 % населення в різних країнах. Характеризується різноманітними симптомами: свистячим диханням, задишкою, скутістю у грудній клітці та кашлем, які змінюються з часом і за інтенсивністю, разом з варіабельною (мінливою) бронхообструкцією. Ці зміни часто викликані такими факторами, як фізичні вправи, алергени або зовнішні подразники, зміна погоди, або респіраторні вірусні інфекції.

Симптоми і обмеження повітряного потоку можуть покращуватись самостійно або у відповідь на терапію, іноді можуть бути відсутніми протягом декількох тижнів або місяців. З іншого боку, пацієнти можуть відчувати епізодичні загострення астми, які можуть бути небезпечними для життя і спричинити значне навантаження на пацієнтів та суспільство. Астма, як правило, асоціюється з гіперчутливістю дихальних шляхів у відповідь на прямий або опосередкований вплив подразників, а також з хронічним запаленням дихальних шляхів. Ці осо-

бливості, як правило, зберігаються, навіть коли симптоми відсутні або функція легких в нормі, але можуть нормалізуватися під впливом лікування.

### 1.3. Фактори ризику розвитку та вираженості астми

Фактори ризику виникнення БА можна умовно розділити на фактори, безпосередньо пов'язані з організмом людини та фактори зовнішнього середовища (табл.1.1).

**Генетика.** Астма має складний спадковий патерн. В патогенезі астми залучено багато генів, різних в різних етнічних групах. Дослідження генів, асоційованих з розвитком БА, спрямоване на 4 основні напрямки:

- продукцію антитіл до алерген-специфічного IgE (атопія);
- вираженість бронхіальної гіперреактивності;
- виробку медіаторів запалення (цитокінів, хемокінів, факторів росту);
- визначення співвідношення між імунною відповіддю між лімфоцитами Т-хелперами першого та другого типу.

Виявлено певну кількість хромосомних територій, пов'язаних з астмою. Наприклад, схильність до збільшення продукції загального IgE спільно успадковується із гіперреактивністю дихальних шляхів; ген (або гени), які керують БГР, розташовані близько від головного локусу, який регулює рівень сироваткового IgE на хромосомі 5q.

До того ж, гени, що відповідають за схильність до БА — ті ж самі, що визначають відповідь на лікування. Наприклад, різновиди гену, який шифрує  $\beta_2$ -адренорецептори, пов'язані з відмінностями відповіді на короткої дії  $\beta_2$ -агоністи у різних людей, інші гени модифікують відповідь на кортикостероїди та антагоністи лейкотриєнових рецепторів. Таким чином, генетичні маркери важливі не тільки як фактори ризику в патогенезі БА, але й як визначники відповіді на лікування.

**Стать.** В дитинстві чоловіча стать — фактор ризику астми. До 14 років розповсюдженість БА у

хлопчиків майже вдвічі перевищує її у дівчат. З віком різниця зменшується і в дорослому віці серед хворих на астму переважають жінки. Чому так — невідомо, можливо, грає роль різниця в розмірах легень та дихальних шляхів, які в дитинстві менші у хлопчиків.

**Фактори, які впливають на розвиток в ранньому віці.** Наслідки шкідливого впливу певних факторів під час раннього розвитку підвищують ризик розвитку обструктивних захворювань в подальшому житті. Недоношеність, низька вага при народженні, пришвидшене збільшення ваги незалежним чином пов'язані із стійкими змінами легеневої функції в дитячому віці. Дослідження свідчать, що у дітей, народжених передчасно та з низькою вагою, нижчий ОФВ<sub>1</sub> та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ. Усі ці фактори збільшують ризик астми в дитячому віці.

**Ожиріння.** Розповсюдженість БА більша серед людей з ожирінням (ІМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), зокрема серед жінок із абдомінальним типом ожиріння, ніж серед людей з нормальною вагою. Можливі причини — зміни механіки дихання при ожирінні, розвиток прозапального фону при ожирінні, при ожирінні більше супутніх захворювань, вплив генетичних, гормональних, нейрогенних факторів.

**Депресія.** Часта супутня патологія при БА, системний огляд та метааналіз 6-ти проспективних досліджень з періодом спостереження від 8 до 20 років показав що депресія на 43 % збільшує ризик розвитку астми в дорослому віці.

**Професійні чинники.** Астма — найбільш розповсюджене професійне захворювання в індустріальних країнах. 15 % випадків астми серед людей працездатного віку викликаються професійними шкідливостями. Більше 300 професійних чинників пов'язані з БА: високо реактивні маленькі молекули (ізоціаніди), подразники, які спотворюють відповідь дихальних шляхів, імуногени (солі платини), біологічні продукти рослин та тварин, які стимулюють продукцію IgE (борошно, лабораторні гризуни, дерев'яний пил). Професії збільшеного ризику щодо БА: робітники у

Таблиця 1.1. Фактори, що впливають на розвиток та вираженість БА

Внутрішні фактори	Фактори оточуючого середовища
<ul style="list-style-type: none"> <li>•генетичні (генетична схильність до atopії, гіперреактивність дихальних шляхів, їх запалення)</li> <li>•ожиріння</li> <li>•стать</li> <li>•недоношеність або народження із малим розміром для свого гестаційного віку</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Алергени (всередині помешкання: кліщі хатнього пилу, алергени домашніх тварин — собак, котів, мишей), таргани, пліснява, грибкові алергени, дріжджі. Зовнішні: пилок, грибкові алергени</li> <li>•Професійні сенсibilізатори та алергени</li> <li>•Інфекції (головним чином, вірусні)</li> <li>•Мікробіом</li> <li>•Вплив тютюну (активне, пасивне куріння)</li> <li>•Забруднення внутрішнього та зовнішнього середовища</li> <li>•Дієтичні фактори</li> <li>•Стрес</li> </ul>

сфері сільського господарства, працюючі із лабораторними тваринами, художники, прибиральники, виробники пластику. В більшості випадків професійна астма — імунологічно обумовлена, з латентним періодом тривалістю від місяців до років після контакту з чинником. Залучаються як IgE, так і клітинно-медійовані алергічні реакції. Атопія та куріння підвищують ризик професійної сенситизації. Найбільш ефективний метод попередження професійної астми — виключити або зменшити експозицію професійних чинників. Однак, якщо професійна астма вже розвинулась, то у більшості пацієнтів вона продовжується навіть після виключення впливу чинника.

**Інфекції.** Визначається зв'язок між інфікуванням окремими вірусами в дитинстві та початком астми. Респіраторні синцитіальні віруси (РСВ), риновіруси людини, віруси парагрипу викликають астма-подібні симптоми у дітей. Згідно низки довготривалих проспективних досліджень у дітей, госпіталізованих із підтвердженою РСВ інфекцією, приблизно у 40 % дітей продовжувалось свистяче дихання або розвивалась астма в подальшому. З іншого боку, деякі респіраторні інфекції в ранньому дитячому віці, включаючи кір та РСВ, захищали від розвитку астми в подальшому житті.

Згідно «гігієнічної гіпотези» інфекції в ранньому дитинстві впливають на розвиток імунної системи дитини «неалергічними» шляхами, що призводить до зменшення ризику розвитку астми та інших алергічних захворювань. Такий механізм може пояснити існуючі асоціації між розміром родини, порядком народження, відвідуванням дитячих закладів та ризиком астми. Так, у дітей, в кого є старші брати та сестри, хто відвідує дитячі заклади, вище ризик інфекційних захворювань, але в подальшому кращий захист проти розвитку алергічних захворювань, включаючи астму.

Останні дослідження вказують, що мікробіом (набір мікроорганізмів та їх генетичного матеріалу) як самого організму, так і оточуючого його середовища, можуть сприяти розвитку та/або попередженню алергічних захворювань та астми.

Взаємовідносини між атопією та вірусною інфекцією складні. Атопічний стан може впливати на відповідь нижніх дихальних шляхів на вірусні інфекції; вірусні інфекції потім можуть впливати на розвиток алергічної сенситизації; взаємодія може статись при одночасному впливі алергенів та вірусів. Однак, більш ймовірно, що алергічна сенситизація в перші 3 роки життя передуює свистячому диханню, пов'язаному із вірусною інфекцією і саме алергія може бути причинним фактором.

**Соціально-економічні фактори.** Будь де бідність асоціюється із хворобами. Раніше вважали, що астма, на відміну від інших захворювань, більше розповсюджена в заможних країнах. Однак, результати досліджень останніх років визначили позитивний зв'язок між низьким соціально-економічним станом людини та ризиком свистячого дихання, незалежно від розвитку країни. Це означає,

що між факторами ризику розвитку цього захворювання існують більш складні взаємини, якісь із них виконують захисну функцію, якісь — причинну.

**Стрес.** Розповсюдженість астми збільшується серед людей із низькими доходами, що мешкають на околицях, де в родині високий рівень стресу. Існує зв'язок між стресом в родині, з яким дитина стикається починаючи від народження, з першого року життя до раннього шкільного віку та збільшеним ризиком розвитку астми у дітей шкільного віку. У таких дітей визначається низький рівень кортизолу у відповідь на гострі стресуючі фактори (що може бути простим, однобічним поясненням збільшення розповсюдженості БА).

**Куріння.** Вплив тютюнного диму на дитину, як до народження, так і після підвищує ризик виникнення астма-подібних симптомів в ранньому дитинстві. Доведено, що куріння матері під час вагітності впливає на розвиток дихальної системи плоду. У дітей від матерів, які курили під час вагітності, ризик виникнення захворювань, що супроводжуються свистячим диханням в перший рік життя збільшується в 4 рази. Пасивне куріння також збільшує ризик захворювань нижніх дихальних шляхів в дитинстві.

У хворих на БА куріння прискорює погіршення функції легень, погіршує відповідь на інгаляційні та системні кортикостероїди (такі хворі менш чутливі до них), зменшує можливість досягнення достатнього контролю БА.

**Забруднення повітря (у помешканні та зовні).** У дітей, що зростали у забрудненому середовищі, визначається припущена легенева функція. Вплив зовнішніх забруднювачів достовірно збільшує захворюваність на БА і у дітей, і у дорослих. Подібний вплив чинять і побутові агенти (дим та пара від газу, продуктів згорання біопалива, які застосовуються у побуті, цвіль, таргани), але роль забруднення повітря як причина астми досі дискутується. Нещодавній метааналіз показав, що мешкання або перебування в школі в місцях, із щільним транспортним навантаженням збільшує захворюваність та хворобливість дітей на БА та свистяче дихання.

**Дієта.** Часом харчування матері під час вагітності може бути чинником виникнення алергії та астми у дитини. На сьогодні не існує доказів, що вживання будь-якої специфічної їжі під час вагітності збільшує ризик астми. Однак, спостереження останніх років показали, що вживання матерями продуктів, які вважаються алергенними (арахіс та молоко) асоціювалось із зменшенням алергії та астми у нащадків. Це підтвердило також велике дослідження в Данії, де вживання вагітними арахісу, горіхів та/або риби зменшувало ризик астми у нащадків.

Є дані, що ожиріння матері, набір ваги під час вагітності збільшують ризик астми у майбутньої дитини. Нещодавній метааналіз 14-ти досліджень показав, що збільшення ваги матері на кожний 1 кг/м<sup>2</sup> на 2–3 % збільшує шанси астми у дитини. Високий гестаційний приріст ваги асоціюється з високими



шансами свистячого дихання та астми. Однак, необхідно уникати неконтрольованого зменшення ваги у вагітних.

Післяпологове харчування, зокрема, під час грудного годування, та ризик розвитку астми наразі досліджується. Відомо, що діти, яких годують сумішами, які містять цільне коров'яче молоко або протеїни сої частіше мають свистяче дихання в ранньому дитинстві, ніж ті, кого годують грудним молоком.

Є дані щодо збільшене вживання обробленої їжі та зменшення антиоксидантів (у вигляді фруктів, овочів), збільшення омега-6-поліненасичених жирних кислот (маргарин, рослинна олія) та зменшення омега 3-поліненасичених жирних кислот (жирні сорти риби) асоціюються із збільшенням астми та atopічних захворювань.

**Вітамін D.** Є докази, що прийом матір'ю вітамінів D та E асоціюється із зменшенням ризику свистячого дихання у дітей. Це не підтверджено рандомізованими контрольованими дослідженнями.

**Парацетамол (ацетамінофен).** Є дані, що до зв'язку вживання парацетамолу дітьми або в період вагітності та астмою у дітей. Але важко визначити, чи парацетамол, який у дітей зазвичай призначається при респіраторних інфекціях, чи самі респіраторні інфекції сприяють розвитку астми, або вони самі є раннім проявом астми. В проспективному когортному дослідженні прийом парацетамолу не асоцію-

вався с діагнозом БА (при виключенні призначень препарату для лікування респіраторних інфекцій, або коли парацетамол призначався для станів, не пов'язаних з органами дихання). Часте застосування парацетамолу вагітними асоціювалось із астмою у їх дітей, але не причинні асоціації не виключені.

#### 1.4. Механізми астми

##### 1.4.1. Запалення дихальних шляхів

Клінічний діапазон астми різноманітний і обумовлюється різним клітинним патерном. Однак, характерною установчою ознакою БА є хронічне запалення дихальних шляхів, яке зберігається навіть в асимптоматичні періоди, і на сьогодні взаємозв'язок між тяжкістю астми та інтенсивністю запалення чітко не визначений. Запалення уражує дихальні шляхи на всіх рівнях, включаючи, у більшості пацієнтів, верхні дихальні шляхи та ніс, проте його фізіологічні наслідки найбільш виражені в бронхах середнього калібру.

Основні запальні клітини при БА в дихальних шляхах (табл.1.2)

Характерний патерн запалення при астмі і при інших алергічних захворюваннях подібний: активація опасистих клітин, збільшення кількості активованих еозинофілів, збільшення кількості інваріантів рецепторів Т-клітин, натуральних Th2-лімфоцитів, які вивільняють медіатори, що

Таблиця 1.2. Запальні клітини в дихальних шляхах при астмі

Тип клітин	Дія
Опасисті клітини в слизовій	При активації — вивільнення медіатора бронхоконстрикції гістаміну, цистеїнілових лейкотрієнів та простагландину D. Активуються алергенами через високо споріднені IgE рецептори, так само як осмотичними стимулами, які призводять до викликаного фізичним навантаженням бронхоспазму, та нейронними зв'язками
Еозинофіли	Зазвичай присутні у збільшеній кількості в дихальних шляхах у хворих на БА. Вивільняють основні протеїни, які можуть пошкоджувати епітелій дихальних шляхів. Продукують цистеїнілові лейкотрієни та фактори росту. В рідких випадках стероїд-резистентної астми з еозинофілією, анти-інтерлейкін-5 антитіла можуть зменшити загострення астми
Т-лімфоцити	В збільшеній кількості присутні в дихальних шляхах у хворих на БА. Вивільняють специфічні цитокіни, в тому числі інтерлейкін (IL) 4, 5, 9 та 13, які «диригують» еозинофільним запаленням та продукцією IgE В-лімфоцитами. Підвищення активності Th2-клітин може бути обумовленим, зокрема, зменшенням регуляторних Т-клітин, які, зазвичай, пригнічують Th2-клітини. При тяжкій астмі також спостерігається збільшення природжених Т-клітин 2 типу (ILC2), Th1- та Th-17 клітин
Дендритні клітини	Підбирають алергени з поверхні дихальних шляхів та мігрують в регіональні лімфатичні вузли, де разом з регуляторними Т-клітинами стимулюють продукцію Th2-клітин наївними Т-клітинами
Макрофаги	В збільшеній кількості присутні в дихальних шляхах у хворих на БА. При активації алергенами через низькоафінні IgE рецептори виділяють медіатори запалення та цитокіни, що збільшують запальну відповідь, особливо при тяжкій астмі
Нейтрофіли	Їх кількість в дихальних шляхах та мокротинні збільшується у хворих з тяжкою астмою та у курящих астматиків. Патологіологічна роль цих клітин не визначена, збільшення їх кількості може бути обумовлена кортикостероїдною терапією

Таблиця 1.3. Структурні клітини в дихальних шляхах у хворих на БА

Тип клітин	Дія
Клітини епітелію дихальних шляхів	Контактують з оточуючим середовищем. У відповідь на фізичне ураження виділяють багато запальних протеїнів, цитокінів, хемокинів, ліпідних медіаторів. З ними також взаємодіють віруси, подразники, що містяться в повітрі
Клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів	Виявляється гіперплазія та гіпертрофія цих клітин, вивільнення таких самих запальних протеїнів, як і клітини епітелію
Клітини ендотелію	Грають роль в рекрутуванні запальних клітин із циркуляторного русла в дихальні шляхи
Фібробласти і міофібробласти	Продукують компоненти сполучної тканини (колаген, протеоглікани, які залучаються при ремоделюванні дихальних шляхів)
Нерви дихальних шляхів	Холінергічні нерви в дихальних шляхах можуть активуватися рефлексними подразниками і викликати бронхоспазм та секрецію слизу. Сенсорні нерви, які можуть бути сенсibiliзовані запальними стимулами, включаючи нейротрофіли, викликають рефлексні зміни та симптоми (кашель, відчуття скutoсті грудної клітки) та можуть виділяти запальні нейропептиди

викликають симптоми (табл. 1.3).

#### 1.4.2. Ключові клітинні медіатори при астмі

На сьогодні відомо більше 100 різних медіаторів, які залучаються при БА і опосередковують комплекс запальної відповіді дихальних шляхів (Табл. 1.4).

#### 1.4.3. Структурні зміни в дихальних шляхах

Додатково до запальної відповіді, в дихальних шляхах при астмі відбуваються характерні структурні зміни («ремоделювання») (табл. 1.5). Деякі з цих змін пов'язані із тяжкістю перебігу захворювання і можуть призводити до відносно незворот-

Таблиця 1.4. Ключові медіатори при БА

Медіатори	Дія
Хемокини	Грають роль в рекрутації запальних клітин в дихальні шляхи; головним чином виражені в епітелії дихальних шляхів. CCL11 (еотоксин) — відносно селективний до еозинофілів; CCL17 (хемокинові ліганди) та CCL22 рекрутують Th2 клітини
Цистеїнілові лейкотрієни	Потужні бронхоконстриктори та про-запальні медіатори, походять, головним чином із опасистих клітин та еозинофілів. Це єдині медіатори, пригнічення яких асоціюється із покращенням легеневої функції та зменшенням симптомів БА
Цитокіни	«Диригують» запальною відповіддю та обумовлюють тяжкість астми. Важливі цитокіни: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-1<math>\beta</math> та TNF-<math>\alpha</math> — підсилюють запальну відповідь</li> <li>• GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючий фактор) — подовжує виживаність еозинофілів і дихальних шляхах</li> <li>• Цитокіни — похідні Th2:</li> <li>• IL-5 — потрібний для диференціації та виживання еозинофілів</li> <li>• IL-4 — важливий для диференціації Th2-клітин та експресії IgE</li> <li>• IL-13, потрібний для експресії IgE. Показано, що у хворих БА, відібраних за Th-2 профілем, анти IL-5, анти IL-13 та анти IL-4 та 13 антитіла спричиняють незначне покращення</li> </ul>
Гістамін	Виділяється опасистими клітинами, приймає участь в бронхоспазмі та запальній відповіді. Однак, антигістамінні засоби грають незначну роль в лікуванні астми внаслідок їх обмеженої ефективності та розвитку толерантності
Оксид азоту	Потужний вазодилататор, продукується головним чином при діяльності індукованої оксид азотної синтетази в епітелії дихальних шляхів
Простагландин D2	Бронхоконстриктор, походить головним чином із опасистих клітин. Залучається в набір Th2 в дихальних шляхах.

ного звуження дихальних шляхів. Їх можна представити як «ремонт» у відповідь на хронічне запалення, або вони можуть відбуватись незалежно від запалення.

#### 1.4.4. Патофізіологія БА

##### *Звуження дихальних шляхів*

Звуження дихальних шляхів призводить до виникнення симптомів та фізіологічних змін при астмі; ймовірно, воно є додатковим фактором в розвитку ремоделювання. У звуженні дихальних шляхів відіграють роль:

- *Скорочення гладеньких м'язів дихальних шляхів:* у відповідь на багаточисельні запальні медіатори та нейротрансмітери; основний механізм звуження дихальних шляхів;
- *Набряк дихальних шляхів:* в результаті збільшеного мікросудинного просочування у відповідь на медіатори запалення. Особливо важливий під час загострень;
- *Потовщення дихальних шляхів:* результат структурних змін («ремоделювання»). Не повністю зворотне при застосуванні існуючої терапії, набуває чинності при більш тяжкому перебігу;
- *Гіперсекреція слизу:* наслідок збільшеного слизовутворення та запального ексудату; може призводити до закупорки просвіту дихальних шляхів (слизова пробка).

##### *Гіперреактивність дихальних шляхів*

Характерна функціональна аномалія при астмі, як наслідок звуження дихальних шляхів у хворого на БА у відповідь на стимулюючий вплив, нешкідливий для здорових осіб. Призводить до мінливого обмеження їх прохідності та періодичних симптомів. Пов'язана як із запаленням, так і з відновленням дихальних шляхів, частково зворотня при лікуванні. Механізми гіперреактивності дихальних шляхів не достеменно вивчені. На сьогодні відомі:

- *Надмірне скорочення гладеньких м'язів дихальних шляхів:* вірогідно, внаслідок збільшення

об'єму та/або скоротливості клітин гладеньких м'язів;

- *Розчіплення конструкції дихальних шляхів:* результат запальних змін стінки дихальних шляхів, які можуть призводити до надмірного звуження дихальних шляхів, втрати максимальної фази плато при скороченні (яке є в нормальних дихальних шляхах при інгаляції речовин, що викликають бронхоконстрикцію);
- *Потовщення стінки дихальних шляхів:* набряк та структурні зміни посилюють звуження внаслідок скорочення гладеньких м'язів;
- *Сенсорні нерви:* сенситизуються запаленням, що призводить до перебільшеної бронхоконстрикції у відповідь на сенсорні стимули.

#### 1.4.5. Спеціальні механізми в специфічній ситуації

**Загострення.** Швидкоплинні погіршення астми можуть виникати внаслідок впливу факторів ризику симптомів БА, або «тригерів» (наприклад, фізичне навантаження, холодне повітря, забруднене повітря, навіть певні погодні умови (гроза разом з пилом)). Більш тяжкі погіршення астми пов'язані з вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів (зокрема, риновірусами та респіраторними синтиціальними вірусами) та/або впливом алергену. Інфекції та вплив алергену збільшують запалення в нижніх дихальних шляхах (гостре або хронічне), яке може тривати протягом декількох днів або тижнів.

**Нічна астма.** Механізми, за участю яких астма погіршується вночі, достеменно невідомі; але можна припустити вплив циркадних ритмів циркулюючих гормонів (епінефрину, кортизолу та мелатоніну) та нервових механізмів (холінергічного тону). Збільшення запалення при астмі в нічний час може віддзеркалювати зменшення ендогенних протизапальних механізмів.

**Незворотне (фіксоване) обмеження прохідності дихальних шляхів.** У окремих хворих з тяжкою довготривалою БА розвивається прогресуюче

Таблиця 1.5. Структурні зміни в дихальних шляхах при БА

Тканина	Зміни при БА
Субепітеліальний фіброз	Наслідок накопичення колагену та протеогліканів під базальною мембраною; виявляється у більшості хворих БА, навіть до початку симптомів. Фіброз із накопиченням колагену та протеогліканів також відбувається в інших шарах стінки дихальних шляхів
Збільшення гладеньких м'язів дихальних шляхів	Наслідок як гіпертрофії (збільшення розміру клітин) та гіперплазії (посилення проліферації клітин), що спричиняє потовщення стінки дихальних шляхів. Цей процес співвідноситься із тяжкістю захворювання, викликається запальними медіаторами (наприклад, фактором росту)
Збільшення судин в стінки дихальних шляхів	Підсилює вплив фактору росту (фактору росту судинного ендотелію), YKL-40 та тканинного фактору, може сприяти потовщенню стінки дихальних шляхів
Гіперсекреція слизу	Внаслідок збільшення кількості келихоподібних клітин в епітелії дихальних шляхів та збільшення розміру підслизових залоз

обмеження дихальних шляхів, не повністю зворотне при застосуванні наявних на сьогодні терапевтичних можливостей. Воно може відображувати структурні зміни дихальних шляхів (табл. 1.4). Таких пацієнтів можна віднести до групи хворих з перехрестом астми та ХОЗЛ (АХП). Вірогідно, механізми його розвитку різноманітні. Наприклад, довготривалі дослідження припустили, що у більш ніж половині хворих з стійким обмеженням прохідності дихальних шляхів в дорослому віці, витоки цього обмеження полягають у швидкому падінні ФЗД від нормальних показників в дитячому віці, тоді як друга половина мала нормальну динаміку падіння ФЗД від початково низької ФЗД в ранньому дорослому віці.

**Тяжка для лікування астма.** Причини, чому у окремих пацієнтів розвивається астма, яку важко лікувати, яка недостатньо відповідає на лікування кортикостероїдами, недостатньо зрозумілі. Розповсюджена думка — це наслідок поганої прихильності до терапії, психологічні та психічні розлади. Однак, в деяких випадках генетичні фактори можуть робити свій внесок, оскільки багато з цих пацієнтів мають тяжку для лікування астму скоріше з самого початку захворювання, ніж вона розвивається при прогресуванні більш легкої її форми. У таких хворих можливо запалення периферичних дихальних шляхів, яке призводить до їх закриття, утворення повітряних пасток та гіперінфляції. Хоча патофізіологічно така астма подібна іншим формам захворювання, при ній більше нейтрофілів, більше залучення дрібних бронхів, більші структурні зміни, ніж у інших пацієнтів.

**Куріння та астма.** У курящих пацієнтів більш важко досягти та підтримувати контроль БА, більш часті загострення та госпіталізації, більш швидке падіння ФЗД та підвищений ризик смерті, ніж у хворих БА, хто не курить. У курців з БА визначається переважно нейтрофільний патерн запалення в дихальних шляхах та погана відповідь на лікування кортикостероїдами.

**Ожиріння та астма.** Збільшеній розповсюдженості БА у хворих з ожирінням сприяють:

- Механічні зміни;
- Розвиток прозапального стану, із збільшеною продукцією прозапальних цитокинів та хемокинів, більш високий оксидантний стрес, підвищений рівень лептіну та зменшений — адіпонектину;
- Більш висока частота супутньої патології — гастроєзофагального рефлюксу, обструктивного сонного апное та метаболічного синдрому;
- Спільні етіологічні фактори (генетичні та впливи у внутрішньоутробний період);
- Дієтичні фактори та фактори зовнішнього середовища.

Застосування системних кортикостероїдів та малорухомих засобів життя сприяє розвитку ожиріння у хворих на тяжку БА, але в багатьох випадках ожиріння передуює розвитку астми.

**Астма фізичного навантаження.** Збільшення вентильності при фізичному навантаженні спричиняє підвищення осмолярності вистілаючої рідини в дихальних шляхах, що, в свою чергу, подразнює поверхню опастистих клітин, вони вивільняють медіатори (лейкотрієн D4), що призводить до бронхоспазму. У професійних спортсменів тривалий вплив факторів зовнішнього середовища під час тренування також може сприяти розвитку бронхіальної гіперреактивності та астми в результаті пошкодження епітелію, запальних та структурних змін в дихальних шляхах (ремоделювання). Такі зміни виявляються у професійних спортсменів навіть при відсутності гіперреактивності дихальних шляхів.

**Аспірин-індуковане захворювання дихальних шляхів.** Цей чітко визначений фенотип пов'язаний з непереносимістю інгібітору циклооксигенази-1 та збільшеним вивільненням цистеїніл-лейкотриєнів у відповідь на збільшену експресію синтетази лейкотриєну C4 в опастистих клітинах і еозинофілах.

### 1.5. Фенотипи астми

Астма є гетерогенним захворюванням, з різними процесами, які лежать в основі захворювання. Відомі кластери демографічних, клінічних та/або патофізіологічних характеристик часто називають «астма-фенотип». Для пацієнтів з більш тяжким перебігом астми запропоновані окремі засновані на фенотипі схеми лікування. Однак, не визначено потужних зв'язків між специфічними патофізіологічними ознаками та конкретними клінічними патернами або відповіддю на лікування. Для розуміння доречності клінічного застосування класифікації астми за фенотипами потрібні подальші дослідження.

Була розпізнана велика кількість фенотипів. Деякі з найбільш поширених:

- **Алергічна астма:** це найбільш легко визначаємий фенотип астми, який часто починається в дитинстві і пов'язаний з попереднім та/або сімейним анамнезом алергічних захворювань, таких як atopічний дерматит, алергічний риніт, та харчовою або медикаментозною алергією. Дослідження індукованого мокротиння таких хворих до лікування часто виявляє еозинофільне запалення дихальних шляхів. Пацієнти з цим фенотипом астми, як правило, добре відповідають на лікування ІКС.
- **Неалергічна астма:** деякі дорослі мають БА, не асоційовану з алергією. Клітинний профіль в мокротинні таких пацієнтів може бути нейтрофільний, еозинофільний або низько-гранулоцитарний, який містить невелику кількість запальних клітин. Пацієнти з неалергічною астмою слабо відповідають на лікування ІКС.
- **Астма з пізнім початком:** у дорослих, переважно у жінок, симптоми БА вперше з'являються у дорослому віці. Ці пацієнти, як правило, без алергологічного анамнезу, відносно резистентні до терапії кортикостероїдами, та потребують більш високих доз ІКС.



- *Астма з фіксованою бронхообструкцією*: у деяких пацієнтів з довготривалою астмою розвивається фіксована бронхообструкція, яка пов'язана з процесами ремоделювання в дихальних шляхах.
- *Астма з ожирінням*: деякі пацієнти з астмою та надлишковою масою тіла можуть мати респіраторні симптоми і невелике еозинофільне запалення дихальних шляхів.

## 2. ДІАГНОСТИКА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

### 2.1. Постановка попереднього діагнозу бронхіальної астми

Постановка діагнозу БА базується на визначенні респіраторних симптомів, таких як свистяче дихання, задишка, скутість грудної клітки, кашель та варіабельний бронхообструкції (табл. 2.1). Патерн симптомів важливий, однак респіраторні симптоми можуть бути пов'язані із іншими гострими або хронічними захворюваннями, окрім БА. Для підтвердження діагнозу БА корисним є документування симптомів під час першого звернення пацієнта (табл. 2.1), тому що притаманні астмі ознаки можуть покращуватись або спонтанно, або під впливом лікування, і часто підтвердити діагноз астми у пацієнта, який розпочав терапію контролюючими засобами, більш складно.

#### 2.1.1. Патерни респіраторних симптомів, які характеризують астму:

- Наступні особливості типові для астми:
- Наявність більше одного симптому (хрипи, утруднене дихання, кашель, скутість грудної клітки), особливо у дорослих.
- Симптоми часто погіршуються вночі або під ранок.
- Симптоми змінюються в часі і за інтенсивністю.
- Симптоми провокуються вірусними інфекціями (застуди), фізичними вправами, впливом алергенів, змінами в погоді, сміхом, або подразниками, такими як вихлопи автомобільних газів, тютюновий дим або сильні запахи.

#### 2.1.2. Особливості, які зменшують ймовірності того, що респіраторні симптоми обумовлені астмою:

- Ізольований кашель без будь-яких інших респіраторних симптомів.
- Хронічне виділення мокротиння.
- Задишка, пов'язана із запамороченням, маренням або периферичними парестезіями.
- Біль у грудях.
- Задишка з шумним вдихом, викликана фізичним навантаженням.

### 2.2. Анамнез та сімейний анамнез

Початок респіраторних симптомів у дитинстві, анамнез алергічного риніту або atopічного дерматиту, сімейний анамнез астми або алергії підвищує ймовірність того, що респіраторні симптоми обу-

мовлені астмою. Але ці особливості не є специфічними для астми та не є характерними при усіх фенотипах захворювання. Пацієнти з алергічним ринітом чи atopічним дерматитом повинні бути опитані про наявність респіраторних симптомів.

### 2.3. Загальний огляд

При фізикальному обстеженні у хворих на БА може не виявлятися патологічних змін. Аускультивно часто вислуховуються хрипи, але їх може не бути, або вони можуть бути тільки при форсованому видиху. Хрипи також можуть бути відсутні через значне зменшення потоку повітря (так звані «німі легені»), але в таких випадках, як правило, присутні інші ознаки дихальної недостатності. Хрипи також можуть вислуховуватись при дисфункції верхніх дихальних шляхів, хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), респіраторній інфекції, трахеомалатії або при сторонньому тілі бронхів. Крепітація і хрипи на вдосі не є ознаками БА. Огляд носа може виявити ознаки алергічного риніту або поліпозу носа.

### 2.4. Тести для діагностики та моніторингу астми

#### 2.4.1. Вимірювання функції зовнішнього дихання (спірометрія, пікфлоуметрія).

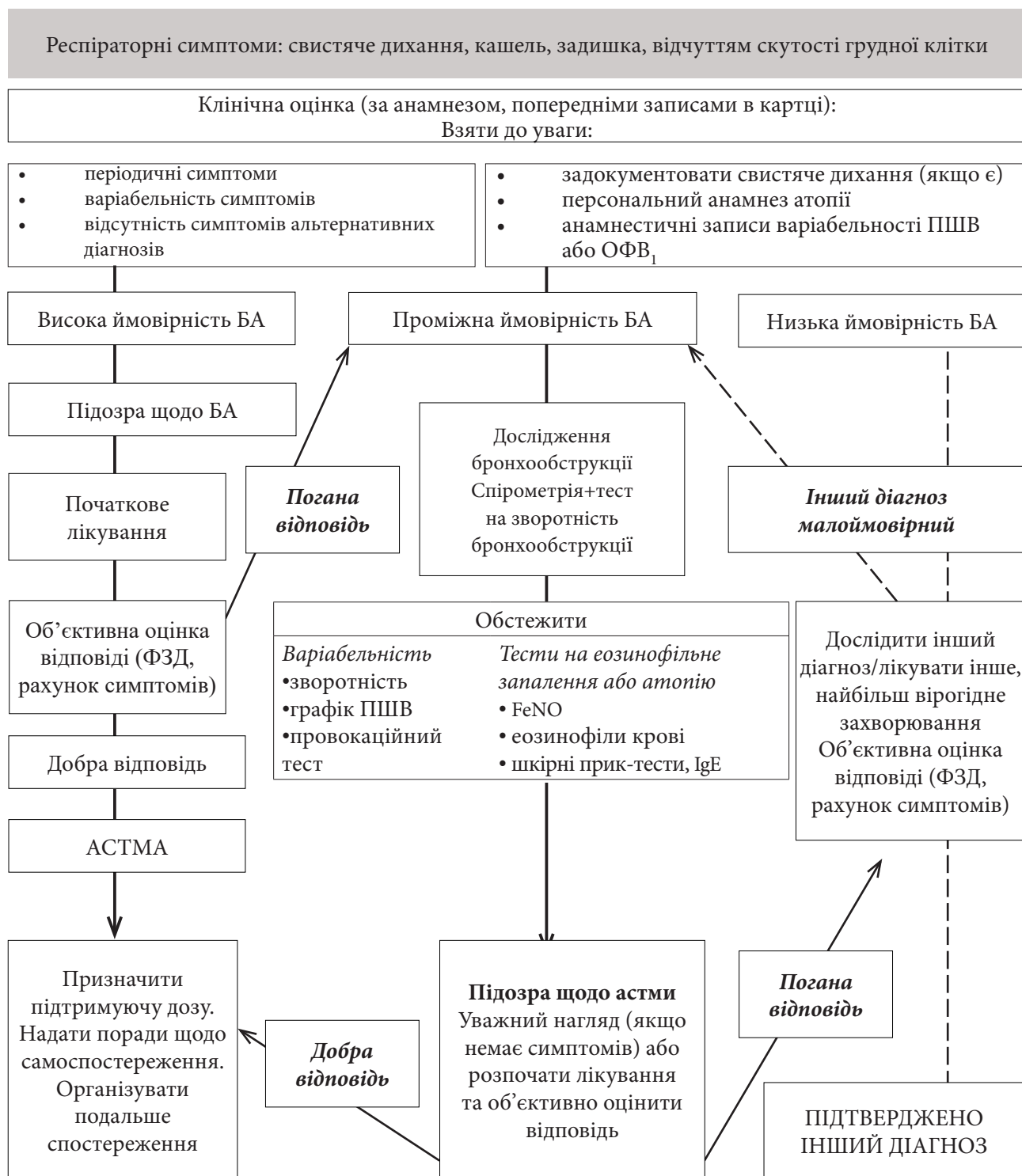
Діагностика БА заснована на наявності в анамнезі характерних респіраторних симптомів та проявів варіабельного обмеження прохідності дихальних шляхів. Існує декілька методів для оцінки обмеження дихальних шляхів, два з яких знайшли широке розповсюдження в діагностиці у пацієнтів старше 5 років. Це: спірометрія, зокрема вимірювання об'єму форсованого видиху першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та їх співвідношення (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) та вимірювання пікової швидкості видиху (пікфлоуметрія).

Хоча не визначено сильної кореляції між показниками легеневої функції та симптомами або іншими складовими контролю астми, ці вимірювання надають додаткову інформацію щодо різних аспектів контролю БА. Хворі на БА часто недооцінюють тяжкість обмеження прохідності дихальних шляхів, особливо при тривалому анамнезі астми.

#### Спірометрія

У встановленні діагнозу астми спірометрія рекомендується як метод вимірювання обмеження прохідності дихальних шляхів та визначення його зворотності. ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ вимірюються при максимально потужному та швидкому (форсованому) видосі у спірометр. Ступінь зворотності ОФВ<sub>1</sub> (збільшення показника після прийому бронходилататора, яке перевищує варіабельність показника у здорових осіб) на 12 % та/або 200 мл від вихідного значення сумісна з діагнозом БА. Однак, у багатьох пацієнтів з астмою, зокрема тих, хто приймає базисну контролюючу терапію, зворотність бронхообструкції може не визначатись при кожному вимірю-

Таблиця 2.1. Діагностичний алгоритм БА



Зворотність бронхообструкції може бути втрачена під час вірусних інфекцій. Якщо її немає при первинному огляді, наступний крок залежить від доступності тесту та невідкладності лікування. Див. табл. 2.5 для діагностики БА у пацієнтів, які вже отримують контролюючу терапію.

ванні (при адекватно призначеній протизапальній терапії при досягненні доброго контролю захворювання значно зменшується бронхіальна гіперреактивність). Або, навпаки, при відсутності контролю, при тахіфілаксії  $\beta_2$ -рецепторів внаслідок тривалого зловживання  $\beta_2$ -агоністами, або при недотриманні термінів вимивання бронхолітиків — збільшення

ОФВ<sub>1</sub> може не відбутись), що зменшує чутливість цього методу. Рекомендуються повторні дослідження на подальших візитах, або після дотримання термінів вимивання бронходилататорів. Результати спірометрії значною мірою залежать від вольового зусилля досліджуваного, тому для отримання відтворюваних результатів перед проведенням дослід-

Т а б л и ц я 2.2. Діагностичні критерії астми у дорослих

Діагностичні ознаки	Критерії постановки діагнозу астми
Анамнез варіабельності респіраторних симптомів	
Хрипи, задишка, скутість грудної клітки, кашель. Описані симптоми можуть варіювати.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У загальному випадку <math>\geq 1</math> респіраторного симптому (у дорослих ізольований кашель рідко спричинений БА)</li> <li>• Симптоми варіюють в часі та за інтенсивністю</li> <li>• Симптоми часто погіршуються вночі або зранку</li> <li>• Симптоми часто викликані фізичним навантаженням, сміхом, алергенами, холодним повітрям</li> <li>• Симптоми часто з'являються або погіршуються при вірусних інфекціях</li> </ul>
Підтверджена варіабельність бронхообструкції	
Документована варіабельність легеневої функції * (один або більше з наведених нижче тестів) Задokumentоване обмеження прохідності дихальних шляхів (бронхообструкція)*	Чим більше варіабельність, тим більше даних за діагноз БА Принаймні один раз в ході діагностичного процесу, при зниженні ОФВ <sub>1</sub> відмічається зменшення ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ (в нормі зазвичай $> 0.75-0.80$ у дорослих)
Позитивний тест на зворотність бронхообструкції в пробі з бронхолітиком (кращий ефект при відміні препаратів перед тестом: КДБА $\geq 4$ годин, ТДБА $\geq 15$ годин)	Дорослі: збільшення ОФВ <sub>1</sub> на $> 12\%$ і $> 200$ мл від вихідного, через 10-15 хвилин після 200-400 мкг сальбутамолу або еквіваленту (більш достовірно, якщо збільшується $> 15\%$ і $> 400$ мл)
Надмірна варіабельність ПШВ при моніторингу 2 рази на день протягом 2 тижнів*	Дорослі: Середньодобова варіабельність ПШВ $> 10\%$ **
Значне покращення легеневої функції після 4-х тижнів протизапальної терапії	Дорослі: збільшення ОФВ <sub>1</sub> на $> 12\%$ і $> 200$ мл (або ПШВ більше $> 20\%$ ) від вихідних даних після 4-х тижнів лікування, за відсутності респіраторних інфекцій
Позитивний тест з фізичним навантаженням*	Дорослі: різке зниження ОФВ <sub>1</sub> $> 10\%$ і $> 200$ мл від вихідного рівня
Позитивний бронхопровокаційний тест (зазвичай виконується тільки для дорослих)	Різке зниження ОФВ <sub>1</sub> від вихідного рівня на $\geq 20\%$ після інгаляції стандартних доз метахоліну або гістаміну, або на $\geq 15\%$ при гіпервентиляції, у відповідь на інгаляції гіпертонічного розчину або маннітолу
Надмірні коливання легеневої функції між візитами * (менш надійне)	Дорослі: зміна ОФВ <sub>1</sub> на $> 12\%$ і $> 200$ мл між візитами, за відсутності респіраторних інфекцій

\* тести можна повторити під час симптомів або рано вранці.

\*\* добова варіабельність ПШВ вираховується: (найбільше значення за добу — найменше значення)/середнє між добовим найбільшим та найменшим значенням, та як середнє за один тиждень

Якщо зворотності бронхообструкції немає при первинному огляді, наступний крок залежить від доступності тесту та невідкладності лікування. В гострій ситуації призначається протиастматичне лікування з повторним діагностичним тестуванням протягом наступних декількох тижнів (табл. 1-4), але, оскільки інші стани можуть вдавати астму, діагноз потрібно верифікувати якнайшвидше.

ження необхідно надати чіткі інструкції що до того, як проводити маневр форсованого видиху. Враховуються найбільші показники із трьох прийнятних та відтворюваних спроб.

Зменшення ОФВ<sub>1</sub> може бути при багатьох захворюваннях легень, тому слід застосовувати не лише цей показник, а і співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ. В нормі воно перевищує 0,75–0,80 у дорослих і 0,90 у дітей. Значення нижче цих показників припускають наявність обмеження повітряпровідних шляхів. При трактуванні результатів дослідження застосовуються

взаємозамінні терміни «обмеження повітряпровідних шляхів» або «обструкція повітряпровідних шляхів».

До формули розрахунку належних значень ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ або ПШВ входять вік, стать, зріст (та расова приналежність). Належні значення отримані за результатами значних популяційних досліджень, вони постійно переглядаються, і, за винятком ПШВ (для якого діапазон належних значень широкий) застосовуються для оцінки: в нормі ці показники, або ні.

### Пікова швидкість видиху

Вимірюється за допомогою пікфлоуметра і може бути корисним інструментом як для діагностики, так і моніторингу астми. Сучасні пікфлоуметри відносно недорогі, портативні та ідеальні для застосування в домашніх умовах для щоденного вимірювання прохідності дихальних шляхів. Однак, цей показник не може застосовуватись як заміна інших показників ФЗД, зокрема,  $ОФВ_1$ , оскільки, виражені у відсотках від належних значень,  $ОФВ_1$  та ПШВ не є еквівалентними. ПШВ може недооцінити ступінь обструкції повітряпроводних шляхів, зокрема при погіршенні бронхообструкції та виникненні повітряних пасток. Виходячи з того, що вимірювання ПШВ, отримані на різних апаратах, різняться між собою, і діапазон належних значень широкий, показання ПШВ мають порівнюватись із персонально кращими для кожного хворого показниками (отриманими в стабільний період, *на тлі відсутності симптомів, або при отриманні повного обсягу лікування*), які були отримані на тому ж самому апараті, і ці персонально кращі показники слугуватимуть «еталонними» значеннями для моніторингу ефективності лікування та його корекції.

Для отримання надійних результатів ПШВ необхідний чіткий інструктаж пацієнта, оскільки цей тест також залежить від зусилля досліджуваного. Найчастіше, ПШВ вимірюється відразу після прокидання вранці, коли цей показник часто найнижчий, та вдень або ввечері, коли він, зазвичай, найвищий. Кожного разу враховується більший із трьох спроб показник. Для оцінки варіабельності ПШВ застосовуються різні варіанти обчислювання, зокрема:

- При визначенні добової варіабельності верхня межа норми при двохразовій добовій пікфлоуметрії для дорослих становить 8 %. Вимірюється наступним чином:

#### найвища ПШВ-найнижча ПШВ

середня з двох цих ПШВ,

потім із отриманих показань вираховують середню добову варіабельність за 1 тиждень.

- Найпростіший спосіб для клінічної практики: мінімальна ранкова ПШВ (до прийому бронходилататору) за 1 тиждень, виражена у відсотку до персонально кращого показника (мін % макс).

### Кому показана пікфлоуметрія?

Короткотривалий пікфлоуметричний моніторинг:

Моніторинг ПШВ двічі на день протягом 2–4 тижнів:

- Для підтвердження діагнозу БА. Хоча спірометрія є переважним методом для документування варіабельності обмеження прохідності повітряпроводних шляхів, діагноз астми є вірогідним, якщо:
    - Після інгаляції бронхолітика ПШВ покращується на 60 л/хв., або  $\geq 20$  % від значення до застосування бронхолітика, або
- Добова варіабельність ПШВ  $> 10$  % при дворазовому вимірюванні на добу ( $> 20$  %, якщо вирахо-

увалась при більш частих вимірюваннях).

- Для оцінки відповіді на лікування
- Для визначення вихідного рівня для ведення загострення. Після започаткування ІКС, персонально краща ПШВ (при двохразових добових вимірюваннях) досягається в середньому через 2 тижні. Середня ПШВ продовжує зростати, а добова варіабельність зменшується протягом 3-х місяців.

### Довготривалий пікфлоуметричний моніторинг:

Продовжений моніторинг ПШВ застосовується:

- В допомогу ведення захворювання. Корисний для пацієнтів, хто не відчуває тяжкості бронхообструктивних порушень, або для хворих із тяжкою БА або частими або раптовими загостреннями. Результати ведення хворих із письмовим планом ведення астми, заснованим на застосуванні персонально кращих показників ПШВ вищі, ніж при застосуванні належних значень ПШВ;
- Для ідентифікації чинників оточуючого середовища (в тому числі професійних), які викликають симптоми астми: при цьому ПШВ вимірюється декілька разів на добу щоденно в періоди підозрюваного впливу факторів ризику вдома, або на праці, або під час фізичного або іншого навантаження, які можуть викликати симптоми, а також в періоди, коли вплив підозрюваного чинника відсутній.

Відображення результатів вимірювання ПШВ протягом 2-х місяців (у вигляді графіка) може підвищити точність розпізнання загострення.

#### 2.4.1.1. Вимірювання чутливості дихальних шляхів

##### Бронхопровокаційні тести

У пацієнтів із наявними симптомами астми, але нормальними показниками ФЗД, оцінка бронхіальної чутливості за результатами прямих бронхопровокаційних тестів (із застосуванням метахоліну або гістаміну) або непрямих (наприклад, із інгаляційним манітолом або фізичним навантаженням) може допомогти в постановці діагнозу БА. Результат тесту зазвичай виражається у концентрації (або дозі) провокативного чинника, яка викликала падіння  $ОФВ_1$  на 15 або 20 % (рис. 2.1). Нещодавні рекомендації що до бронхопровокаційних тестів в якості критерію позитивного результату тесту з фізичним навантаженням рекомендують падіння  $ОФВ_1$  на 10 %, в той час наголошуючи, що падіння на 15 % більш специфічно.

Ці тести чутливі для діагностики астми, але обмежено специфічні; гіперчутливість дихальних шляхів описана у хворих з алергічним ринітом, при муковісцидозі, бронхоектазах, ХОЗЛ. Отже, негативний тест може бути корисним для виключення діагнозу БА у пацієнтів, хто не отримує терапію ІКС, але позитивний результат не завжди означає, що у пацієнта астма.



**Дослідження ФЗД для визначення варіабельної бронхообструкції.**

Астма характеризується варіабельністю бронхообструкції, яка змінюється з часом і в більшій мірі, ніж у здорових осіб. При астмі, ФЗД може варіювати від абсолютно нормальної до вираженої обструкції у одного пацієнта. Погано контролювана астма асоціюється з більшою варіабельністю ФЗД, ніж при добре контрольованій астмі.

Дослідження ФЗД має проводитись кваліфікованими спеціалістами, на приладі, що регулярно перевіряється та калібрується. Об'єм ОФВ<sub>1</sub> під час проведення спірометрії є більш надійним показником, ніж ПШВ. Якщо використовується ПШВ, необхідно користуватись одним приладом, оскільки на різних приладах вимірювання можуть відрізнятися більше ніж на 20 %.

Зменшення лише ОФВ<sub>1</sub> може вказувати на різні захворювання легень (або погану техніку спірометрії), але зниження відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ вказує на обмеження швидкості повітряного потоку. За даними популяційних досліджень за нормальні показники відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ у дорослих прийнято значення більше ніж 0,75–0,80. Інші показники з меншою валідністю вказують на обмеження повітряного потоку. Багато сучасних спірометрів включають належні значення з поправкою на вік.

В клінічній практиці при виявленні обструкції, варіабельність повітряного потоку зазвичай оцінюють за змінами ОФВ<sub>1</sub> або ПШВ. Варіабельністю вважається покращення та/або погіршення симптомів і функції легень. Надмірна варіабельність може бути визначена протягом одного дня (добова варіабельність), день у день, з візиту до візиту, або сезонно, або в тесті на зворотність бронхообструкції.

Зворотність — це швидке покращення ОФВ<sub>1</sub> (або ПШВ) через кілька хвилин після інгаляції швидкодіючого бронходилататора (наприклад, 200–400 мкг сальбутамолу), або стійкого покращення протягом декількох днів або тижнів після початку ефективного лікування (наприклад ІКС).

У пацієнтів з типовими респіраторними симптомами визначення надмірної варіабельності показників ФЗД є важливим компонентом діагностики астми. Деякі конкретні приклади:

- покращення показників функції легень після застосування бронходилататора або після курсу лікування із застосуванням контролюючих препаратів,
- зниження показників функції легень після фізичного навантаження або під час проведення бронхопровокаційного тесту,
- варіабельність легеневої функції, що виходить за межі нормального діапазону на окремих візитах до лікаря, або під час домашньому моніторингу на протязі щонайменше 1–2 тижнів.

Специфічні критерії для визначення надмірної варіабельності функції легень представлені у таблиці 1.6. Зниження легеневої функції під час респіраторної інфекції не обов'язково означає, що у людини

астма, так як це можливо також у здорових осіб або хворих на ХОЗЛ.

**2.4.2. Неінвазивні маркери западення дихальних шляхів****2.4.2.1. Аналіз мокротиння**

Западення в дихальних шляхах (еозинофільне або нейтрофільне) можна визначити за дослідженням мокротиння, спонтанного або індукованого інгаляцією сольового розчину. Аналіз мокротиння не допомагає в діагностиці астми, оскільки еозинофілія мокроти зустрічається також при еозинофільному бронхіті, ХОЗЛ, гіпереозинофільному синдромі, тоді як при астмі може визначатись нейтрофільний або змішаний патерн. В складовій контролю БА «майбутні ризики», еозинофілія мокротиння асоціюється із збільшеним ризиком загострень при зменшенні або припиненні кортикостероїдного навантаження. В клінічних дослідженнях у пацієнтів, більшість з яких мали помірну або тяжку БА, загострення зменшувались, якщо лікування проводилось керованим відсотком еозинофілів в мокротинні лікуванням. Однак, це дослідження загалом доступне в спеціалізованих закладах, для отримання надійних результатів потребує ретельної стандартизації та підготовки персоналу як що до індукції мокротиння, так і підрахунку клітин.

**2.4.2.2. Часткова концентрація оксиду азоту в повітрі, що видихається****Діагноз астми**

Вимірювання рівень оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO) стає все більш доступним. Існує помірний зв'язок між еозинофілією крові та мокротиння та FeNO у хворих БА, який з часом може змінюватись. Він збільшується у пацієнтів з Th2 типом запалення, але також і у пацієнтів із не астматичними станами (наприклад, еозинофільним бронхітом, атопією та алергічним ринітом), та не може використовуватись у постановці діагнозу астми. На рівень FeNO впливають декілька факторів: він зменшується у курців і під час бронхоспазму, також в ранню фазу алергічної відповіді, і може бути збільшеним або зменшеним при вірусній респіраторній інфекції.

На відміну від еозинофілії мокротиння, підвищений FeNO зазвичай не є показником, що передбачає загострення під час зменшення дози або відмови від ІКС.

У дорослих стероїд-наївних пацієнтів (в основному некурців) з неспецифічними симптомами респіраторних захворювань, FeNO > 50 часток на мільярд (ppb) асоціюється з позитивною короткочасною відповіддю на ІКС. Однак, на сьогодні бракує тривалих досліджень, щодо безпечності відмови від ІКС у пацієнтів з низьким рівнем FeNO. Отже, у пацієнтів з верифікованим або підозрюваним діагнозом астми, дослідження рівню FeNO на сьогодні не може бути рекомендовано у вирішенні питання про можливість призначення ІКС.

### Дослідження титрації дози ІКС під керуванням FeNO

У дітей та дорослих в молодому віці FeNO-кероване лікування асоціюється з достовірним зменшенням кількості хворих, в кого відмічалось  $\geq 1$  загострення (OR 0.67 [95 %CL 0.51–0.90] та рівень загострень (середня різниця  $-0.27$  [ $-0.49$ – $-0.06$ ]/рік) в порівнянні із лікуванням згідно настанов (**рівень доказовості А**); подібна різниця спостерігалась і порівнянні з незаснованим на настанові алгоритмом. Однак, у некурящих дорослих хворих на БА, не спостерігалось ні достовірного зменшення ризиків загострень, ні рівня загострень при FeNO-керованому лікуванні в порівнянні з лікуванням згідно настанов. Результати однократного вимірювання FeNO повинні інтерпретуватись з обережністю.

На сьогодні, а ні кероване запальним патерном мокроти, а ні FeNO-кероване лікування не рекомендується в загальній практиці в лікуванні хворих БА. Кероване запальним патерном мокротиння лікування рекомендується для дорослих пацієнтів з

помірною або тяжкою астмою в установах, які мають досвід застосування цієї технології (**рівень доказовості А**). Потрібні подальші дослідження для визначення популяції, в якій застосування цих методів принесе найбільшу користь, а також для визначення оптимальної частоти моніторингу FeNO.

#### 2.4.2.3. Визначення алергічного статусу

Наявність atopії або алергічних захворювань (атепічного дерматиту, алергічного риніту) підвищує вірогідність діагнозу алергічної астми у пацієнтів з респіраторними симптомами. Виявлення специфічних алергічних реакцій шкірними прик-тестами або визначенням специфічного імуноглобуліну Е (IgE) в сироватці може допомогти в ідентифікації факторів, відповідальних за запуск симптомів БА у окремих хворих.

Алергічні шкірні прик-тести є основним діагностичним інструментом у визначенні atopічного статусу пацієнта. Вони прості та швидкі у застосуванні, дешеві та високочутливі. Оптимальні результати

**Т а б л и ц я 2.3. Клінічні ознаки у дорослих, що підвищують або зменшують вірогідність того, що епізодичні респіраторні симптоми є внаслідок астми**

Ознаки, які підвищують вірогідність астми
<b>Епізодичні симптоми</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Більш ніж один із наступних симптомів: свистяче дихання, задишка, скутість грудної клітки та кашель, виникають епізодично, є періоди, коли симптоми відсутні/мінімальні. Зокрема, якщо: <ul style="list-style-type: none"> <li>- є анамнез гострих нападів свистячого дихання, викликаних вірусною інфекцією або впливом алергенів із покращенням симптомів та об'єктивних показників з часом або при лікуванні,</li> <li>- повторюються інтермітуючі симптоматичні епізоди при впливі алергену, вірусній інфекції, симптоми погіршуються при фізичному навантаженні, впливі алергену та холодного повітря, сильних емоціях,</li> <li>- симптоми виникають після прийому аспіріну або <math>\beta</math>-блокаторів,</li> <li>- достовірне зменшення ОФВ<sub>1</sub> або ПШВ під час симптоматичних епізодів в порівнянні з періодами без симптомів</li> </ul> </li> </ul> <b>Задokumentоване свистяче дихання при аускультції</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Слід відрізнити свистяче дихання від інших респіраторних шумів (стридору, тощо)</li> <li>• Повторні нормальні фізикальні дані під час симптомів зменшують вірогідність астми</li> </ul>
<b>Доказана денна варіабельність</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми погіршуються вночі або рано вранці.</li> </ul> <b>Атопічний анамнез</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В анамнезі — atopічні захворювання (атопічний дерматит, алергічний риніт), або родинний анамнез астми та/або atopічних захворювань, або підвищений рівень алерген-специфічного IgE, позитивні прик-тести до аероалергенів або еозинофілія крові.</li> </ul> <b>Відсутність симптомів, ознак або клінічного анамнезу альтернативних діагнозів</b> (включаючи, але не обмежуючись ХОЗЛ, дисфункціональним диханням, ожирінням)
Ознаки, які зменшують вірогідність астми (SIGN 2014)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Значне запаморочення, легке запаморочення, периферичні поколювання</li> <li>• Хронічний продуктивний кашель при відсутності свистячого дихання або задишки</li> <li>• Періодично нормальні дані при фізикальному обстеженні грудної клітки при наявності симптомів</li> <li>• Порушення голосу</li> <li>• Симптоми виникають лише при застуді</li> <li>• Значний анамнез куріння (<math>&gt; 20</math> пачко-років)</li> <li>• Серцеві захворювання</li> <li>• Нормальні ПШВ або спірометричні показники під час прояву симптомів*</li> </ul>

\* Нормальні спірометричні показники в безсимптомний період не виключають діагноз астми. Повторні вимірювання легеневої функції часто більш інформативні, ніж одиночне вимірювання.

залежать від стандартизованих екстрактів алергенів та навичок персоналу. Вибір алергенів залежить від місцевої ситуації.

Вимірювання алерген-специфічного IgE в сироватці більш дорогий та в цілому менш чутливий метод для виявлення сенситизації до інгаляційних алергенів, ніж шкірні прик-тести. Вимірювання загального IgE в сироватці не має діагностичної цінності у визначенні atopії, а нормальний вміст IgE не виключає клінічної алергії.

Провокація дихальних шляхів підозрюваним алергеном або сенситизуючим агентом може допомогти в діагностиці професійної астми, але в рутинній практиці не рекомендується; він рідко допомагає у визначенні діагнозу, потребує значної експертизи та може призвести до розвитку життєзагрозливого бронхоспазму.

У пацієнтів з респіраторними симптомами основне обмеження для алергічного тестування — це те, що позитивний результат не обов'язково означає алергічну природу захворювання, або, що алергія викликала у пацієнта астму. Відповідний вплив та його зв'язок з симптомами астми мають мати підтвердження в анамнезі пацієнта.

Клінічні ознаки у дорослих, що впливають на вірогідність того, що епізодичні респіраторні симптоми є внаслідок астми представлені в таблиці 2.3.

## 2.5. Диференційний діагноз

Диференціальний діагноз у пацієнта з підозрою на астму залежить від віку (таблиця 2.4). Будь-який з цих альтернативних діагнозів може бути діагностований разом із БА.

**Таблиця 2.4. Диференційна діагностика астми у дорослих, підлітків і дітей 6–11 років**

Вік	Стан	Симптоми
6–11 років	Хронічний кашльовий синдром Вдихання стороннього тіла Бронхоектази Первинна цилиарна дискінезія Вроджена вада серця Бронхолегенева дисплазія Муковісцидоз	Чхання, свербіж, закладеність носа, першіння в горлі Раптова поява симптомів, односторонні хрипи  Періодичні інфекції, продуктивний кашель  Періодичні інфекції, продуктивний кашель, синусити Шуми в серці Симптоми з народження Надмірний кашель і виділення слизу, гастро-інтестинальні симптоми
12–39 років	Хронічний кашльовий синдром Дисфункція голосових зв'язок Гіпервентиляція, дисфункція дихання Бронхоектази  Муковісцидоз Вроджена вада серця Дефіцит α1-антитрипсину Вдихання стороннього тіла	Чхання, свербіж, закладеність носа, першіння в горлі Задишка, стридор Запаморочення, парестезії, зітхання Продуктивний кашель, рецидивуючі інфекції Надмірний кашель, продукція слизу Шуми в серці Задишка, ранній розвиток емфіземи в родинному анамнезі  Раптовий початок симптомів
40 + років	Дисфункція голосових зв'язок Гіпервентиляція, дисфункціональне дихання  ХОЗЛ  Бронхоектази Серцева недостатність  Ятрогенний кашель Захворювання паренхіми легень  Легенева емболія Центральна обструкція дихальних шляхів	Задишка, стридор Запаморочення, парестезії, зітхання Кашель, виділення мокротиння, задишка при фізичному навантаженні, куріння або вплив шкідливих речовин Продуктивний кашель, рецидивуючі інфекції Задишка при навантаженні, нічні симптоми Лікування інгібіторами АПФ Задишка при фізичному навантаженні, непродуктивний кашель, Раптовий початок, задишка, біль в грудях Задишка, відсутність реакції на бронхолітики

## 2.6. Встановлення діагнозу БА у особливих груп населення

### 2.6.1. Пацієнти з наявністю кашлю, як єдиного респіраторного симптому

Треба розглянути ймовірність кашльового варіанту астми, кашлю, індукованого дією інгібіторів АПФ, гастроєзофагального рефлюкса, хронічного синуситу, дисфункції голосових зв'язок. Пацієнти з кашльовим варіантом астми мають хронічний кашель іноді як основний симптом, пов'язаний з гіперчутливістю дихальних шляхів. Це частіше зустрічається у дітей і часто проявляється вночі; функція легень при цьому може бути нормальною. Для цих пацієнтів важливим є документальне підтвердження варіабельності функції легень. Кашльовий варіант астми слід відрізнити від еозинофільного бронхіту, при якому є кашель і еозинофілія мокротиння, але функція легень у нормі і немає гіперреактивності бронхів.

### 2.6.2. Професійна астма

Астма може бути викликана впливом алергенів або іншими сенсibiliзуючими агентами на роботі, а іноді і одним із них при масивній експозиції. Професійний риніт може передувати астмі на протязі до року, тому важлива рання діагностика, так як

постійний вплив шкідливих факторів погіршує прогноз захворювання.

За оцінками, 5–20 % нових випадків астми в дорослому віці можуть бути пов'язаними з впливом професійних чинників. Об'єктивно діагноз професійної астми підтверджує відповідь пацієнта на запитання «чи покращуються симптоми, коли пацієнт не на роботі (у вихідні дні, у відпустці)». Астма в дорослому віці вимагає ретельного збору анамнезу про вплив роботи та хобі. Частий моніторинг ПШВ у робочий та не робочий час допомагає підтвердити діагноз.

### 2.6.3. БА у спортсменів

Діагноз астми у спортсменів повинен бути підтверджений за допомогою дослідження функції легень, як правило, з бронхопровокаційними тестами. Мають бути виключені стани, які можуть маскуватись під астму, або бути асоційовані з астмою (риніт, дисфункція голосових зв'язок, дисфункціональне дихання, захворювання серця).

### 2.6.4. БА у вагітних

Вагітні жінки і жінки, які планують вагітність, повинні бути опитані, чи є у них астма, і отримати відповідні рекомендації по лікуванню астми. Проведення бронхопровокаційних тестів та зниження терапії БА після пологів не є доцільними.

Таблиця 2.5. Підтвердження діагнозу БА у пацієнтів, які приймають контролююче лікування

Поточний стан	Кроки для підтвердження діагнозу БА
Варіабельні респіраторні симптоми та варіабельне обмеження дихальних шляхів	Діагноз астми підтверджений. Оцінити рівень контролю БА (табл. 3.4) та переглянути контролюючу терапію (табл. 5.4)
Варіабельні респіраторні симптоми, але немає варіабельного обмеження дихальних шляхів	Повторити тест на зворотність бронхообструкції після дотримання строків вимивання бронхолітиків (КДБА — мінімум 4 години, ТДБА — $\geq 12$ годин) або в симптомний період. Якщо тест негативний (немає зворотності), розглянути альтернативний діагноз (табл. 2.4) При $ОФВ_1 > 70\%$ від належних — розглянути проведення бронхопровокаційного тесту. При негативному результаті — розглянути можливість зменшити контролюючу терапію на сходинку нижче (табл. 2.6) з повторною оцінкою через 2–4 тижні; При $ОФВ_1 < 70\%$ від належних — розглянути можливість підвищення сходинки терапії на крок вгору на 3 місяці (табл. 5.4), потім переоцінити симптоми та ФЗД. Якщо немає відповіді — повернутись до вихідного лікування та направити пацієнта на дообстеження та уточнення діагнозу
Мало симптомів, нормальна ФЗД, немає варіабельного обмеження дихальних шляхів	Повторити тест на зворотність бронхообструкції після дотримання термінів вимивання бронхолітиків (КДБА — мінімум 4 години, ТДБА — $\geq 12$ годин) або в симптоматичний період. Якщо тест негативний (немає зворотності), розглянути альтернативний діагноз (табл. 2.4). Розглянути можливість зменшити контролюючу терапію на сходинку нижче (табл. 2.6). Якщо: • з'являються симптоми та падають показники ФЗД: астма підтверджена. Підвищити сходинку контролюючої терапії до найнижчої попередньої ефективної дози. • немає змін симптомів та показників ФЗД при зменшенні до найнижчої дози контролюючого препарату: розглянути можливість відміни контролюючого препарату та тісно спостерігати за пацієнтом як найменше 12 місяців (табл. 5.6)
Стійка задишка та фіксована обструкція дихальних шляхів	Розглянути можливість підвищення контролюючої терапії на 3 місяці (табл. 5.4), потім переоцінити симптоми та показники ФЗД. Якщо немає відповіді, повернутись на вихідний рівень терапії та направити пацієнта на додаткове обстеження для уточнення діагнозу. Розглянути ймовірність астма-ХОЗЛ перехресту



Таблиця 2.6. Як знижувати контролююче лікування для підтвердження діагнозу БА

1. ОЦІНИТИ
Задokumentувати стан пацієнта, включаючи контроль БА (табл. 3.4) та показники ФЗД. Якщо у хворого є фактори ризику розвитку загострення БА (табл. 3.4В), не знижуйте лікування без ретельного нагляду. Виберіть слушний момент (немає респіраторної інфекції, вакцинації, вагітності). Забезпечте хворого письмовим планом дій (Табл. 8.2), щоб хворий міг розпізнати та відреагувати на погіршення симптомів. Впевніться що у хворого достатньо препаратів, щоб повернутися до попередньої дози лікування при погіршенні астми
2. РЕГУЛЮВАТИ
Показати хворому як знизити дозу ІКС на 25-50 %, або припинити застосування додаткового контролюючого препарату (ТДБА, МЛ), якщо застосовувались (табл. 5.6) Призначити наступний оціночний візит через 2-4 тижні
3. ОЦІНИТИ ВІДПОВІДЬ
Повторна оцінка контролю БА та ФЗД через 2-4 тижні (табл. 1.6). Якщо симптоми збільшились та підтверджена варіабельність бронхообструкції, діагноз БА підтверджений. Дозу контролюючого препарату необхідно повернути до попередньої найнижчої ефективної дози. Якщо при зменшенні лікування немає погіршення стану та не виявляється варіабельність бронхообструкції, розгляньте питання переривання терапії та повторний візит для оцінки контролю БА та ФЗД через 2-3 тижні. Наглядайте за хворим щонайменше 12 місяців

### 2.6.5. Пацієнти похилого віку

Астма часто гіподіагностується у пацієнтів похилого віку у зв'язку з віковими змінами показників ФЗД, відчуттям задишки як варіанта «норми», зниженням активності. Наявність супутніх захворювань також ускладнює діагностику. Симптоми свистячого дихання, задишки і кашлю, що погіршуються при фізичному навантаженні або вночі, також можуть бути викликані серцево-судинними захворюваннями або лівошлунковою недостатністю, які є розповсюдженими в цій віковій групі. Ретельний збір анамнезу і фізикальне обстеження в поєднанні з ЕКГ і рентгенографією органів грудної клітки допомагає в діагностиці. Також корисним є вимірювання в плазмі крові мозкового натрійуретичного поліпептиду та оцінки серцевої функції за допомогою ехокардіографії. У людей старшого віку із стажем куріння або контактом зі шкідливими речовинами в анамнезі необхідно розглянути можливість наявності астма-ХОЗЛ перехресту (АХП).

### 2.6.6. Курці і колишні курці

Астму та ХОЗЛ може бути важко відрізнити в клінічній практиці, особливо у літніх пацієнтів, курців і колишніх курців, до того ж ці захворювання можуть сполучатись (астма-ХОЗЛ перехрест). Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (GOLD), визначає ХОЗЛ на основі хронічних респіраторних симптомів, впливу факторів ризику (таких як куріння), і зменшення співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ після прийому бронхолітика < 0,7. Клінічно значима зворотна бронхообструкція (> 12 % і > 200 мл) часто зустрічається і при ХОЗЛ. Низька дифузійна здатність легень більш поширена у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж БА. Анамнез та патерн симптомів, анамнестичні дані ФЗД можуть допомогти відрізнити цих пацієнтів від хворих з тривалим перебігом астми, у яких розвинулась фіксована бронхообструкція.

Невизначеність в діагностиці повинна спонукати до раннього направлення на спеціалізовані дослідження та корегування терапії, оскільки пацієнти з АХП мають гірший прогноз, ніж ті, хто має одне захворювання — астму або ХОЗЛ.

### 2.6.7. Підтвердження діагнозу БА у пацієнтів, які приймають контролююче лікування

Якщо раніше діагноз астми не був документально підтверджений, його слід підтвердити за допомогою об'єктивних методів. У багатьох пацієнтів (25–35 %) з діагнозом астми, виставленим на рівні первинної ланки медичної допомоги, діагноз не підтверджується.

Процес підтвердження діагнозу у пацієнтів, які знаходяться на контролюючій терапії, заснований на симптомах та показниках ФЗД (таблиця 2.5). У деяких пацієнтів, він може включати визначення відповіді пацієнта на призначення більш низьких або більш високих доз контролюючих препаратів. Як знижувати контролююче лікування для підтвердження діагнозу БА представлено в таблиці 2.6. Якщо діагноз астми не підтверджується, необхідно направити пацієнта на дообстеження.

### 2.6.8. Пацієнти з ожирінням

Астма частіше зустрічається у страждаючих на ожиріння. Респіраторні симптоми, пов'язані з ожирінням, можуть імітувати астму. У пацієнтів з ожирінням із задишкою при фізичному навантаженні, важливим є дослідження варіабельності бронхообструкції.

### 2.6.9. Діагностика БА в умовах обмежених ресурсів

В умовах обмежених ресурсів, діагностика респіраторних симптомів починається з синдрому підходу. Питання про тривалість симптомів, лихоманку, пітливість, втрату ваги, болі при дихан-

ні і кровохаркання допомагають відрізнити хронічні респіраторні інфекції, такі як туберкульоз, ВІЛ/СНІД та паразитарні або грибкові захворювання легенів від астми і ХОЗЛ. Варіабельність бронхообструкції може бути підтверджена за допомогою пікфлоуметра. В умовах обмежених ресурсів дина-

міка симптомів і ПШВ до і після терапевтичного курсу із регулярним прийомом ІКС та КДБА при необхідності, або після 1-тижневого курсу пероральних кортикостероїдів може допомогти верифікувати діагноз астми.

Надійшла до редакції 10.04.20209 р.

Прийнято до друку: 20.04.2020 р.

**Ю. І. Феценко**

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8933-8811>